


[Patent Directory](#) [English](#)

[Advanced Search](#)
[Patent Details](#)
[IPEXL](#) > [Patent Directory](#) > [United Kingdom Intellectual Property Office \(IPO\)](#) > [GB1459142](#)
[Baker and Banick DNY\(NJ\)](#)

 Specializing in Trademark, Patent & Copyright
 Law - over 55 yrs (NY/NJ)

Patent Office: United Kingdom Intellectual Property Office (IPO)

 Google **Title:** Pharmaceutical compositions containing aminobenzamides

Applicant(s)
 Upjohn Co

Application No: GB19760014260 19740402

Patent Attorney/Engineer:
 Over 36 years experience. Staff
 available 24/7 by phone.

[Ask by Google](#)
Publication No: 1459142 (A)

Publication Date: 1976-12-22

IPC Codes

 A61K 31/165
 A61P 26/00
 C07C 67/00
 C07C 231/00
 C07C 231/02
 C07C 231/12
 C07C 237/40
 A61K 31/165
 A61P 26/00
 C07C 67/00
 C07C 231/00
 C07C 237/00
 C07C
 A61K 31/165
 C07C 103/76

Abstract

1459142 Compositions containing benzamides UPJOHN CO 2 April 1974 (4 April 1973) 1426076 Divided out of 1459141 Heading A5B (Also in Division C2) Pharmaceutical compositions, suitable for oral, parenteral or rectal administration, contain benzamides of the formula wherein R 1 and R 2 each are H or C 1-6 alkyl; R 3 is C 1-6 alkyl and A is amino or -NHY, wherein Y is the acyl radical of a C 2-18 hydrocarbon carboxylic acid, with the provisos that (i) when R 1 is H, A is not 4-amino or 2-NHY; (ii) when R 1 is alkyl, A is amino; and (iii) when R 1 is 3-methyl, A is not 2 amino; in association with pharmaceutically acceptable sterile liquids or solid carrier. The compounds possess anticonvulsive activity and mild sedative and muscle relaxant properties.

More info about GB1459142 at esp@onenet

[Trademark Lawyers](#)

 Skilled Trademark Infringement Lawyers. 303-926-4222
www.TrademarkLawColorado.com

Google

Intellectual Property Exchange © 2009 Contact Us

No title available

Publication number: JP49127939 (A)

Publication date: 1974-12-07

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:


- international: A61K31/165; A61P25/08; C07C87/00; C07C231/00;
C07C231/02; C07C231/12; C07C237/40; A61K31/165;
A61P25/00; C07C87/00; C07C231/00; C07C237/00; C07D;
(IPC1-7); C07C103/76


- European:


Application number: JP19740036726 19740402


Priority number(s): US19730347794 19730404


Also published as:

 JP57034826 (B)

 NL7404456 (A)

 FR2224153 (A1)

 GB1459142 (A)

 GB1459141 (A)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 49127939 (A)

~~~~~  
Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide



# 優先権主張

国 名 アメリカ合衆国  
出 願 日 1973年4月4日  
出 願 番 号 第347794号

特 許 願 望 (特許法第38条第1項の決定による特許出願)

昭和47年 4月2 日

特許庁長官 森 英 雄 殿

## 1. 発明の名称

ペンシミアイド類の製造方法

## 2. 特許請求の範囲に記載された発明の要 2

## 3. 発 明 者

住 所 アメリカ合衆国ミシガン州オーティン,  
ウインター・フォールズ 7127番

氏 名 ロバート・ジェームス・コリンズ (外1名)

## 4. 特許出願人

住 所 アメリカ合衆国ミシガン州カラマズ  
ヘンリエッタ・ストリート 301番

名 称 ザ・アプジョソン・カンパニー

代表者 メリー・アール・ウェルチ

国 籍 アメリカ合衆国

## 5. 代 理 人

住 所 東京都千代田区千代田二丁目2番1号  
新大塚ビル206号室  
電 話 東京(270) 6641番(大代表)

氏 名 (2720) 弁護士 湯 茂 泰 (外2名)

49-036726

明 細 書

## 1. [ 発明の名称 ]

ペンシミアイド類の製造方法

## 2. [ 特許請求の範囲 ]

(1) 式



[ 式中 R<sub>1</sub>および R<sub>2</sub>は同一あるいは異なる、水素および低級アルキルからなる群から選択され、R<sub>2</sub>は低級アルキルであり；Aは式  $\text{H} \text{---} \text{N} \text{---}$  (Yは水素および炭素数2～18の炭化水素カルボン酸のアシル基からなる群から選択される。) の一価の基である。 ] の製造方法において、

式



[ 式中 R<sub>1</sub>は上記定義のとおりであり、Xは塩素基

-1-

⑨ 日本国特許庁

# 公開特許公報

①特開昭 49-127939

③公開日 昭49.(1974)12.7

②特願昭 49-36726

④出願日 昭49.(1974)4.2

審査請求 本請求 (全13頁)

庁内整理番号

⑤日本分類

6754 43

16 C622

7043 44

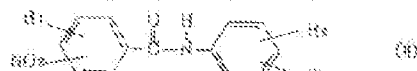
30 B4

たは塩素である。)の化合物を、式



[ 式中 R<sub>1</sub>および R<sub>2</sub>は上記定義のとおりである。 ]

の化合物で不斉生炭素を有して、式



[ 式中 R<sub>1</sub>および R<sub>2</sub>は上記定義のとおりである。 ]

の化合物を生成し、この化合物(2)を炭化水素カル

酸によって還元して、Yが水素である式(1)の化合物



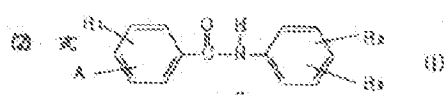
[ 式中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>および R<sub>3</sub>は上記定義のとおりである。 ]

を生成し、この化合物(1；Y=H)を炭素数2

～18のアルカン酸からなる群から選択されるア

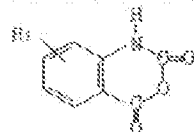
シル化剤でアシル化してYがアシルである式(1)の

化合物を得ることからなる方法、



-2-

(式中 $R_1$ および $R_2$ は同一あるいは異なっており、水素および置換アルキルからなる群から選択され; $R_3$ は置換アルキルであり、 $R$ は式  $\text{H} \text{---} \text{Y} \text{---} \text{N} \text{---}$  ( $Y$ は水素および炭素数2~18の炭化水素カルボン酸のアシル基からなる群から選択される。)の一種の基である。))の化合物を製造する方法において、式

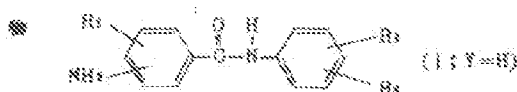


(式中 $R_1$ は上記定義のとおりである。)の化合物を式



(式中 $R_2$ および $R_3$ は上記定義のとおりである。)

の化合物と反応させて $Y$ が水素である式(1)の化合



-3-

下記2-アミノベンズアミド類はこの発明の範囲に記載されている: 2-アミノベンズアミド (Beilstein 4,326:14-11,2:10); N-(2-メチルフェニル)-2-アミノベンズアミド (Beilstein 4,321); N-メチル-N-フェニル-2-アミノ-3-メチルベンズアミド (J. Chem. Soc., 4110, (1959)); N-(メチルフェニル)-2-アミノ-5-メチルベンズアミド (J. Ind. Chem. Soc., 33,565 (1956)); N,N'-((2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノベンズアミド (Bull. Soc. Chim. France, 1962,457)、これら化合物のいずれも抗けいれん剤、鎮痛剤または鎮静鎮痛剤性を有するものとして記載されている。

米国特許3,443,533は抗けいれん剤としての2-

(式中 $R_1$ ,  $R_2$ および $R_3$ は上記定義のとおりである。)を生成し、この化合物(1;  $Y=H$ )を炭素数2~18のアルカン酸からなる群から選択されたアシル化剤でアシル化して $Y$ がアシルである式(1)の化合物を得ることからなる方法。

3(発明の詳細を説明)

この発明は、抗けいれん剤としてアミノベンズアミドを使用する方法、有用な抗けいれん剤である、新規な2-アミノベンズアミドおよびそれらから製造されたアミノベンズアミドを並びにそれらの鎮痛作用に関する。さらに詳しくは、この発明は新規なN'-アルキル置換2-アミノベンズアミド、新規および既知のN'-アルキル置換アミノベンズアミドおよび新規および既知のN'-アルキル置換アミノベンズアミドを使用する方法に関する。

-4-

2-アミノ-N-(ジエチルアミド)-2-メチルベンズアミドの使用を述べている。

発明者等は、特定の一類のN'-アルキル置換アミノベンズアミドが比較的高く、穏やかな鎮痛特性を有する薬性を抗けいれん性性を示すという点で特に有用な抗けいれん剤であることを見出した。このことは、この発明の方法が長期治療、たとえば人間のてんかん治療に特に好都合である。というのは従来のてんかん治療薬の多くは患者を望ましくない程度まで鎮静し、あるいは、抗けいれん剤として有効な量で他の望ましくない副作用を有するからである。

この発明の化合物は、抗けいれん剤として広く知られているジアフェルヒダントインあるいは2-アミノ-N-(ジエチルアミド)-2-メチル

-5-

-5-

ベンズアミドのわくとも2〜3倍の強いいん  
活性を示す点で特に好適な強いいん剤である。  
この発明の化合物は、その有効量範囲において過  
ましくない副作用が少しも見られなかった。

この発明は治療の必要のある動物のけいれんを  
よびてんかん発作を抑制する方法からなり、治療



〔式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ水素および低級アルキル  
から選択され；R<sub>2</sub>は低級アルキルであり、Aは式  
 $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{Y} \end{array} > \text{C} - \text{R} -$  の一価の基であつて、Yは水素および  
炭素数2〜3の炭化水素カルボン酸のアシル基  
から選択される。〕

の化合物の有効量を上記動物に投与することから  
なり、

-7-

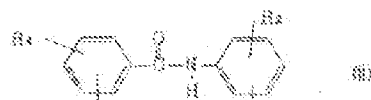
めを動物を治療する際強いいん剤として有用で  
ある。

Aがニトロ基と置き換つてゐる以外は式(II)と一  
致する式を有するニトロベンズアミドは式(II)の化  
合物を製造するための有用な中間体化合物である。

この発明は、有効量の式(II)の化合物を上記動物  
に投与することからなり、治療を必要とする動物  
のけいれんおよびてんかん発作を抑制する方法お  
よび抑制するのに有用な組成物からなる。この発  
明の方法の特に好適な具体例は、有効量の化合物  
(II)；もつとも好ましくは、N-(2,4-ジメチルフェ  
ニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミド  
をてんかんに苦しむ人に投与することからなる人  
間のてんかん治療方法である。

“低級アルキル”なる用語は、炭素数1からの

この発明は、また、等価の式：



〔式中A、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は上記の定義のとおりであ  
り、R<sub>1</sub>は低級アルキルであり、R<sub>2</sub>が水素であると  
きは、R<sub>2</sub>はA基のオルトあるいはメタ位のいずれ  
かに位置している。〕

を有する式(II)の範囲内の新規化合物からなる。こ  
の発明はまた、この発明の化合物(II)を製造するた  
めの新規中間体化合物、すなわちA基がニトロ基  
で置換されている式(II)の相当するニトロベンズア  
ミドをも包含する。

この発明の新規化合物(II)は、人間を含む動物を  
治療する際やかん抑制およびけいれん抑制として有  
用である。化合物(II)は治療を必要とする人間を含

-8-

るの飽和炭化水素から水素原子1個を脱離すると  
なり、つて得られる一価の部分を意味するものと  
して研究上採用される。低級アルキルの例は、メ  
チル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘ  
キシルおよびそれらの異性体形である。

“炭素数2〜3の炭化水素カルボン酸のアシ  
ル基”なる用語は式：



〔式中Rは炭素数1〜6のヒドロカルビルであ  
る〕

の一価の基を意味し、これは、炭化水素カルボン  
酸からヒドロキシル基を脱離すると得られる。炭化  
水素カルボン酸のアシル基の例は、(II)類または  
不飽和の、新成または開環を有する脂肪族カルボ  
ン酸。たとえば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イ

-9-

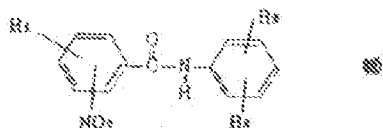
-10-

ソ酸、1,4-エプタジカル酸、吉草酸、イソ吉草酸、カプロン酸、カプリル酸、ペンタデカン酸、パルミチン酸、マーガリン酸、ステアリン酸、アクリル酸、クロトン酸、ウンデシレン酸、オレイン酸、ヘキサデシン酸、ヘプタデシン酸、オクタデシン酸等；飽和または不飽和の脂環状カルボン酸、たとえば、シクロペンタンカルボン酸、シクロヘキサンカルボン酸、シクロペンタンカルボン酸、メチルシクロペンタンカルボン酸、シクロヘキサカルボン酸、ジメチルシクロヘキサカルボン酸、ジプロピルシクロヘキサカルボン酸等；飽和または不飽和の脂環状脂肪酸カルボン酸、たとえば、シクロペンタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、シクロヘキサン酸、メチルシクロヘキサン酸等；③芳香族カルボン酸、たとえば安息

-11-

酸等。一般に、有効量は、この実験の方法によつて測定される哺乳動物の体重1kgについて約0.5mg〜約5.0mgの範囲内にある。

Yが水素である式(1)の化合物は、式：



(式中R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は上記定義のとおりである。)

の相当するニトロベンズアミドの還元によつて製造される。

化合物(1)の還元はニトロベンズアミドを相当するアミノベンズアミドへ還元するよく知られた方法によつて行うことができる。便利な方法として酸触媒還元がある。

式(1)の化合物の酸触媒還元は、ニトロベンズアミド(2)を不活性有機溶媒および水素添加触媒の

-13-

特開 昭48-127939 (4)

溶媒、白金酸、パラジウム酸、ニッケル安息香酸、イリジウム安息香酸、メチル安息香酸等；および④芳香族一脂肪族カルボン酸、たとえばフェニル酸等、フェニルプロピオン酸、フェニル酪酸、フェニル、フェニルプロピオン酸、およびナフチル酸等のアシル基である。

“けいれん”なる用語は、随意性のけいれん不眠を収束または緩和される状態を意味する。

“てんかん発作”なる用語は、一般に痙攣性の電氣的活性の興奮を伴う意識の一時的喪失を特徴とする肉体的苦痛を意味する。

“てんかん”なる用語は広い意味で使用され、たとえば大発作、小発作および精神等興奮すなわち精神運動発作を含む。

“有効量”なる用語は上記定義のけいれんまたはてんかん発作を防止または緩和する最小量を意

-12-

味する。ここで使用される“不活性溶媒”なる用語は、反応体と反応せず、あるいは反応の所望工程を妨害しない反応体についての有機溶媒を意味する。

不活性有機溶媒の例はヘキサン、シクロヘキサン等のような脂肪族有機溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、臭化炭素、トルエン等のような塩素化脂肪族および芳香族有機溶媒である。ニトロベンズアミド(2)の酸触媒還元を行なうために好適な有機溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノールおよびヘキサノールならびにそれらの異性体のような低級アルコールである。約5ないし約25重量%の当量ニトロベンズアミド(2)の溶液を得るために

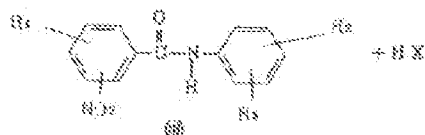
-14-

溶液を使用する。

水素添加触媒の例は、白金、パラジウム、ロジウム等の貴金属およびロニウムである。たとえば炭上白金および炭上パラジウムのようか担体上の触媒が水素添加触媒として好適である。使用される触媒の割合は反応混合物の約1〜約25重量部である。従来知られたいかなる水素添加触媒も使用できるが、1〜10日気圧の水素ガス圧を与えることのできる低圧水素添加を行なう触媒が好相である。水素添加は強熱、すなわち約250℃で十分進行するが、反応混合物を約5日までに加熱することによって好都合に反応速度は加速される。

水素添加の際使用される水素ガス圧は1気圧〜約10日気圧の範囲内にあるが、好ましくは約2

-18-



式で  $R_1$ ,  $R_2$  および  $R_3$  は前記定義のとおりであり、 $X$  はハロゲンである。ここで使用したハロゲンとなる用途は塩素、臭素、ヨウ素およびフッ素である。

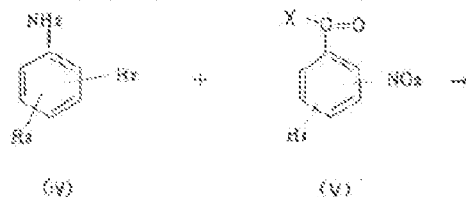
化合物(8)の製造は、化学量論的割合で、すなわち等モル割合で反応体 (V) および(8)が存在する混合物によって行なわれる。不活性有機溶媒の存在下に反応体 (V) と(8)をいつしよにするのが好ましい。使用する不活性溶媒の割合は重要ではないが、ニトロベンゾイルハライド(V)が溶解するような割合が好ましい。

-17-

〜約5日気圧の範囲内にある。

水素添加が完了したことを示すのは水素ガス消費(吸収)の停止である。水素添加が完了したならば、 $X$  が特異的に水素である式(8)の生成の比を、口通して触媒残炭を除去し、触媒を吸着させ、触媒抽出液から吸着化するというような定式方法によつて反応混合物から分離する。

触媒のニトロベンゾイル酸は、用いるアルキルアミン(9)の過剰なニトロベンゾイルハライド(8)によるN-アシル化によつて容易に吸着される。反応は下式によつて説明される。



(V)

(V)

-16-

好適な不活性溶媒は塩化メチレン等のような塩化された脂肪族および芳香族溶媒である。

上記アシル化は、広い温度範囲、すなわち約-20℃から特定の反応混合物の融解温度で十分に進行する。一般に、アシル化は約15日以下で温度で、好ましくは約25℃〜約50℃の範囲内で十分行なわれる。

上記N-アシル化反応の副生成物は特定のハライドアシル化剤に相当するハロゲン酸である。上記アシル化の好適な条件において、このハロゲン酸副生成物はその生成につれて反応混合物から除去される。ハロゲン酸副生成物の除去は、従来方法、たとえば、三級アミンのような酸受容体化合物をアシル化反応混合物に加えることによつて達成できる。使用できる三級アミンの例は、トリメ

-15-

本邦の、トリスチルアミン、トリブチルアミ  
 ン等の、製造設備の増設して生産の増大を  
 期する。

N-アノール体の合成に必要の原料は、  
反応である。最終に、反応生成物を精製するが、  
アノール反応の体積を、アノール体反応の体積  
に合わせるというように、反応方法によって異なる。  
また、

継続して大規模の移住は、ローアム化の進  
了を示す。ローアム化が完了したら、多少移住  
的要素である大館の中心生成である社会を  
築きだし、たまたま移住排出、および移住生成  
によって大館組合から分離される。

又、このアルキル炭素がニリン抽出化合物にその  
 4倍乃至5倍多く知られている。この化合物

[illegible]

Yが環状炭素数2～10の炭化水素カルボ  
ン酸のアシル基である式(1)の化合物は、Yが水素  
である場合すなわち式(1)の炭素原子の置換基をアシ  
ル化するとともに、置換される。アシル化は、  
例えば、カルボン酸とYが水素である式(1)の  
化合物とを



(2010年10月25日)

127320

(例) 例題、 $O =$ ,  $\text{H} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{O} - \text{A}$  チェルア=リン; $O =$   
 $\text{H} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{O} - \text{E}$  チェルア=リン; $O =$ ,  $\text{H} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{O} -$   
 イソプロピルア=リン; $O =$ ,  $\text{H} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{O} - \text{tert}-\text{ブチ}$   
 ルア=リン; $O =$ ,  $\text{H} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{O} - \text{イソブチルア=リン}$   
 ; $O =$ ,  $\text{H} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{O} - \text{n-ブチルア=リン}$ ; 2,6-ジメ  
 チルア=リン, 2,4-ジエチルア=リン, 3,5-ジエチ  
 ルア=リン, 2,4-ジイソプロピルア=リン, 2,5-ジイソ  
 プロピルア=リン, 2-ブチル-5-メチルア=リン等で  
 8.3c.

ニトロベンゾイルのライド錯もその類とともによく知られている。たとえばAota, Uhen, Seand, 142049 (1960) の方法参照。反応体例の例は、  
 ①—、②—および③—ニトロベンゾイルクロリド；④—、  
 ⑤—および⑥—ニトロベンゾイルブレンド；⑦—、⑧—  
 と⑨—ニトロベンゾイルヨード；⑩—メチル—2—ニ

の製造を現代水素カルキン機一タイプとを要する  
 せるというより、従来からよく知られた方法によ  
 つて容易に行なわれる。アルキル化反応は不活性溶  
 媒の存在下に上記のより、そして各反応体の混合割合  
 について行ひのが好都合である。好適な溶媒はベン  
 ゼン、エーテル、テトラヒドロフラン、およびト  
 ルエンである。使用される溶媒の量は、通常では  
 多いが、反応液を溶解するに充分であることが好  
 ましい。

化学第①のアセスメント結果でも十分進行するが、  
その上で、約100日での総体での進展で行うのが  
佳進行である。

アンル化の完了は従来の分析方法によつて決定  
である。先とえば、赤外線分析は出炭材料の損失  
および構造変化の程度を示すであらう。反応が



完了したら、Yがアノール等である所収の生成物(1)を通常方法、たとえばろ過、再結晶および精製化学術によつて分離する。

炭化水素化合物 (9) は一般によく知られており、広範囲の公知方法によつて製造される；たとえば Rodd 著 Chemistry of Carbon Compounds Elsevier Pub. Co, N. Y., N. Y., Vol. Ia, pp. 558 および Vol. III, pp. 547 (1951) 参照。1つの方法は適当な炭化水素カルボン酸と五塩化磷または三臭化磷のようなヘロゲン化磷との反応によるものである。適当な炭化水素カルボン酸の例は前記のとおりである。

炭化水素化合物 (9) の例は酢酸クロリド、プロピオン酸クロリド、イソ酢酸クロリド、直鎖酸クロリド、イソ直鎖酸クロリド、ネオペンチル酢酸クロリド、

ヘキサン酸クロリド、ヘプタン酸クロリド、ステアリン酸クロリド、パルミチン酸クロリド、フェニル酢酸クロリド、安息香酸クロリド、トルエン酸クロリド、シクロペンタンプロピオン酸クロリド、シクロヘキサン酢酸クロリド、アクリル酸クロリド、クロトン酸クロリド、2-ヘプテン酸クロリド、2-オクタチン酸クロリド等の炭化水素化合物である。

化合物(1)のアノール化物を製造する他の方法は、アノール化剤としてカルボン酸の無水物を使用することからなる方法 (Chem. J. A. U. S., 621862-3) である。

下記図は、この発明を実施する方法を述べ、本発明者等によつて達成された本発明実施の最良の方法を示してあるがこの発明をそれらの方法に照

-23-

-24-

定するものではない。

例 1 N'- (2,6-ジメチルフェニル) -3-メチル-2-ニトロベンズアミド。

適当な反応容器に、12.96g (0.1モル) の3-メチル-2-ニトロベンズイルクロリド (Acet. Chem. Scand., 142649 (1960) および55の塩化メチレンを入れた。これに25ccの塩化メチレン中 8.67g (0.11モル) の酢酸を混合しながら加えた。得られた混合物に約4分間わたつて25ccの塩化メチレン中 12.12g (0.1モル) の2,6-ジメチルアニリンを攪拌しながら加えた。攪拌の頃、反応混合物を室温温度に加熱した。2,6-ジメチルアニリンの添加が完了したとき、反応混合物を一晩室温で攪拌しながら冷却した。この時期の終りに、25.0ccの6N塩酸を加え；得られた混合物をエ

ーテール-クロロホルムの混合物で抽出した。抽出物をブラインで洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し蒸発させる。固体残物をメルク (Dixco) 6-60で脱色後メタノールから再結晶して、21.5gのN'- (2,6-ジメチルフェニル) -3-メチル-2-ニトロベンズアミドを融点180度で~1815度の黄色結晶として得た母液を蒸発して融点177度で~180度の生成物を3.57gがさらに得られた。総収量7.472g；理論収量8.74g。

赤外スペクトル分析および元素分析によつて生成物化合物を同定した。

同様に、3-メチル-2-ニトロベンズイルクロリドの代りに等モル割合の4-ニトロベンズイルクロリドを使用した以外は上記の方法を繰返してN'- (2,6-ジメチルフェニル) -2-ニトロ

-25-

-26-

ベンズアミドを得た。

同様に、2,6-ジメチルフェニルの代りてフェニル基の4-プロピルフェニルおよび3-ヘキシルフェニルを各々使用した以外は上記の方法を繰返して各々N-(4-プロピルフェニル)-3-メチル-2-ニトロベンズアミドおよびN-(3-ヘキシルフェニル)-3-メチル-2-ニトロベンズアミドを得た。

例2 N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミド

相当カボル (Pacel) 成用電流 (イリノイ州、セイシ、パル・インストルメント社 (Pacel Instrument Co) 社 1208 (0.067mm) のN-(2,6-ジメチルフェニル)-3-メチル-2-ニトロベンズアミド (例1の生成物)、0.5gの

-27-

分析によつて確認した。

同様に、N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-メチル-2-ニトロベンズアミドの代りに各々各々例1のN-(2,6-ジメチルフェニル)-2-ニトロベンズアミドとN-(4-プロピルフェニル)-3-メチル-2-ニトロベンズアミドおよびN-(3-ヘキシルフェニル)-3-メチル-2-ニトロベンズアミド (これらすべて例1の方法で製造した) を使用してN-(2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノベンズアミドとN-(4-プロピルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミドおよびN-(3-ヘキシルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミドを得た。

例2で製造したN-(2,6-ジメチルフェニル)

-28-

以上1.0gパラジウムおよび1.50gのメタノールを入れた。この反応混合物を水素ガスでバージし、5.00at (ゲージ) 水素ガスを充填した。次に反応混合物を攪拌して還流した。2.5時間後、攪拌する水素を反応容器から導出させ、反応混合物をろ過して懸濁液を除去した。母液を蒸留させ、残液をベンゼン-ジクロロメタン (1:1の体積比) の混合物に溶解させた。母液を濃縮させると、沈殿が得られた。この沈殿を分離し、乾燥すると、1.689g (収率89.5%) のN-(2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミドを融点133.5で133.6℃の融点組成として得た。ゆえに再結晶して融点146℃-147℃の再結晶サンプルが得られた。

生成物の構造を赤外スペクトル分析および元素

-28-

-2-アミノ-3-メチルベンズアミドをナクス比溶液内溶解した場合、そのLD<sub>50</sub>は297mg/kgであることがわかった。これをジフェニルヒダントイン (LD<sub>50</sub>230mg/kg) と比較すると好都合である。

例3 N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-アセチルアミン-3-メチルベンズアミン

相当カボル容器と1.68g (0.06mm) のN-(2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミド (例2の方法によつて製造された)、6.10g (0.06mm) の無水酢酸および1.00gの乾燥ベンゼンを入れた。この混合物を水浴で約1時間攪拌した。この時間の終りに溶液を減圧下に蒸気によつて除去し、残液を冷水で冷め、乾燥した。残液をアセトン-メタノール (容積比1:1) から再結晶してN-

-30-

(2,6-ジメチルフェニル)-2-アセチルアミ  
ノ-3-メチルペンタミドを特徴の形で得た。

式①の化合物を必須の活性成分として薬学上適  
当な剤形中に適当に配合し、有療效の式①の化合  
物を液体および固体の形で嚥口、点滴内および注  
射口投与して動物のけいれんおよび人々ん麻痺  
を抑制することができる。

嚥口用点滴内は従り、水溶性薬性、油性懸濁液  
等、錠剤、散剤、シロップ、エリキシル、カプ  
セル等であつて、これらの製剤は当分野において  
よく知られている。そのような用薬物は1つまた  
はそれより多くの甘味剤、付着剤、着色剤または  
防腐剤を含有して甜やかみ味のない薬学上の製剤  
を与えることができる。

固体経口粉剤は、必須の活性成分を含有する他

-31-

上記経口用固体形態の多くは、公知方法によつ  
て適宜に処方されれば直腸内投与である。しかし、  
直腸用の組成物は、必須活性成分を、通常の錠剤  
において固体であるが、直腸内投与において液体  
である薬学上適当な親水性懸濁剤と配合すること  
によつて製造するのが好ましい。そのような懸  
濁剤の例はココア乳剤およびポリエチレングリコ  
ールである。この混合された組成物を置いて直腸  
内投与の形をつくる。

経口投与用の必須活性成分の水溶性薬性は、大  
たとえば、病薬として適当な固体；すなわちメチル  
セルローズ、アガリアン、トラガカンツム、  
カルボキシメチルセルローズナトリウムのような  
懸濁剤、防腐剤、付着剤および甘味剤のような補  
助剤と配合することによつて製造される。

-32-

に、適当な薬学上の固体、すなわち、不溶性希釈  
剤、たとえば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、  
乳糖、微細カルシウム、微細ナトリウム；緩慢化  
剤および崩壊剤、たとえば、とうもろこしでんぷ  
んまたはアルギニン酸；でんぷんマラチンまたは  
アガリアンのような結合剤、ステアリン酸マグネシ  
ウム、ステアリン酸、タルク等のような潤滑剤のよ  
うな補助剤をも含有である。

錠剤は破壊されなくてもよいし、すた公知方法  
によつて破壊して（崩壊緩慢）長時間にわたつて  
必須の活性成分が持続して遊離するようにできる。

活性成分を含有する液体剤形の追加によつて即  
座に水性懸濁液を製造するに適した薬効乾燥形態  
のような分散性粉および固形吸着剤、分散剤、  
潤滑剤、緩慢剤および可溶剤と配合できる。

-32-

この薬剤の経口用組成物は定製方法によつて、  
水性成分で適当に濃度を減薄し、浸透化剤、崩壊  
補助剤、分散剤、緩慢剤および潤滑剤を加えた可  
溶性剤水溶性懸濁液として製造できる。この薬剤  
の経口用組成物は経口内、皮下または経腸内投  
与である。

この薬剤の組成物となる母液は各成分単位投  
与量に必須の活性成分として式①の化合物を2.5  
mg〜約25.0mgを与えるように配合されるのが好  
ましい。単一投与量が約2.5mg〜約25.0mgのも  
のを一般に1日1〜4回投与して約2.5mg〜約  
100.0mgの1日当り投与量とする。もちろん、  
投与量は病状を受ける患者の年齢、体重および病  
態によつて主治内科医によつて調節できる。

#### 例 4 経口用水性懸濁液

-33-

井口用水性懸濁液を下記組成の成分から製造した：

|                                        |       |
|----------------------------------------|-------|
| 酢酸(2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミド(例2) | 2.5%  |
| 無結晶セルロース                               | 1.1%  |
| カルボメチルセルロースナトリウム                       | 0.9%  |
| オレンジ香料                                 | 0.45% |
| 増粘水を加えて全量100%とする。                      |       |

無結晶セルロースを水に分散し、カルボメチルセルロースナトリウムおよびオレンジ香料を加え、高剪断混合機で均質させた。酢酸(2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミドを加え、懸濁液をホモジナイズした。

1日当たり1~2つの葉さじ(5%)の懸濁液を授与すればいれんを抑制するのに有効である。

-36-

で乾燥化し、45スクリーンを通して粗製した。乾燥した顆粒を42スクリーンを通して、タルク、でんぷん、およびステアリン酸カルシウムと機械的に混合して打錠した。

これらの錠剤は1日当たり1~2錠の授与量でいれんおよびてんかん発作の治療に有効であつた。

#### 例 6 坐薬

坐薬が100%の活性成分を含有し2.5%の量である直腸内投与用の坐薬1000個を下記組成の成分から製造した：

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| 酢酸(2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミド | 100% |
| プロピレングリコール                         | 145% |
| ポリエチレングリコール4000を添えて全量              |      |
| 2500%とする                           |      |

-37-

#### 例 5 錠剤

下記組成の成分から各錠剤に100%の酢酸(2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミドを含有する10000錠分のロ

ットを製造した：

|                                    |       |
|------------------------------------|-------|
| 酢酸(2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミド | 1000% |
| 無水二カルシウム                           | 1500% |
| メチルセルロース(米国薬局方(150ps))             | 60%   |
| タルク                                | 150%  |
| とうもろこしでんぷん                         | 200%  |
| ステアリン酸カルシウム                        | 12%   |

酢酸(2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミドおよび無水二カルシウムをよく混合し、2.5%メチルセルロース水溶液

-38-

酢酸(2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミドをプロピレングリコールに加えて分散させた。ポリエチレングリコール4000を加え、この分散液に無水二カルシウムを加えて均質させた。これらの坐薬は1日当たり1個ずつ1~3回の授与でいれんを抑制するのに有効であつた。

#### 例 7 井口用水性懸濁液

1%当たり50%の酢酸(2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミドを含有する井口投与用無菌水性懸濁液を下記組成の成分から製造した：

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| 酢酸(2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミド | 50% |
| ポリソルベート80                          | 8%  |

-39-

塩化ナトリウム 18g

ベンジルアルコール 18g

注射用水を加えて全量を100gとする。

1日3回1～2mlの頻度でけいれんを誘発するのには有効であつた。

#### 例 8

ザー (2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミド誘導体の代りに例2トよび3で製造された式(1)の他のアミノベンズアミド誘導体を用いて例4-7の各方法を適用して、けいれんを誘発するのには有効な医薬組成物を得た。

例9は例(1)の化合物を導出物の形で使用することを説明する。

#### 例 9 けいれん誘発の比較

Log-

Shearman & 及び K&R の方法 (D.J. Finney, "Statistical Methodology in Biological Assay", Hafner Publishing Co., New York, N.Y., 1952, 524頁 参照) によつて E.D.<sub>50</sub> を計算するための定量的反応として使用した。対象として、1群6匹のマウスを同様にシフェニルヒダントインで処置してショックを与えた。A-I群はザー (2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミドで処置した群である。投与経路、投与時間および E.D.<sub>50</sub> 計算は下表1にあるとおりである。

表 1

| 群                      | 投与経路 | 投与時間 (分) | E.D. <sub>50</sub> |
|------------------------|------|----------|--------------------|
| シフェニルヒダントインで処置した群 (対照) | IP   | 0.5      | 14                 |

-41-

特開 昭48-127839 (B)

N- (2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-

-3-メチルベンズアミドによつて与えられる。

電気ショック誘導てんかん発作に対する保護と、

B. J. Krasinski の 2, J. Med. Chem. 8, 548,

(1965) の方法によつて合成した。

各群6匹のマウス (体重18～22gのカーワース農場 (Garworth Farms) の雄のアルビノマウス) を用いて、0.25g/100g マウス体重に等価した量の投与量のザー (2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-3-メチルベンズアミド (例2) を投与後 (PO) あるいは腹腔内注射によつて投与 (IP) した。30分後、マウスに耳のクリップを挿入して0.4秒間25ミリアンペアのサイクルの電気によるショックを与えた。保護作用の程度を対して保護されたマウスの数と、

-40-

|   |    |     |     |
|---|----|-----|-----|
| A | IP | 0.5 | 7   |
| B | IP | 0.5 | 5.6 |
| C | PO | 0.5 | 10  |
| D | PO | 1   | 10  |
| E | PO | 2   | 10  |
| F | PO | 4   | 11  |
| G | PO | 8   | 32  |
| H | PO | 16  | 112 |
| I | PO | 24  | 178 |

上記表1は電気ショックで誘導されたてんかん発作に対して保護効果を保証する化合物(1)の効果を示している。これは一般に人間の大発作てんかんの臨床治療において有効な抗けいれん薬を示すものとして受け入れられている。上記表は N- (2,6-ジメチルフェニル)-2-アミノ-3-

-42-

メチルベンズアミドが長時間、作用持続すること  
をも示している。

#### 例 10

電気ショックによつて誘導されたてんかん発作  
に対する保護はラント（体重150～300  
gのメブラグドリー-線アルビノラント）でも示  
された。試験方法は、マウスより大きな種である  
ラントに適合するように電気ショックの電流の強  
さを25ミリアンペアから150ミリアンペアに  
増加させた以外は、例9の方法と同一である。エ  
ー2群には、N-（2,6-ジメチルフェニル）-  
2-アミノ-3-メチルベンズアミドを投与した。  
結果は表11に示されている。

-43-

およびG.L.Mitchell, Electroenceph. Clin.  
Neurophysiol., 21: 54 (1966)の方法によつ  
て測定した。体重15～30gの両性の被験者を  
ヘタテンで麻酔した。2対のステレンススチール  
銀スクリーン電極を刺激と記録のために被験者の  
両側に配置した。電極をアクリルで固定させ、  
人工呼吸し、90分後にヘタテンから覚醒させた。  
後放電は、1対の電極を挿入する電気的刺激  
（50～100ミリアンペアにおいて千分の1秒の  
パルス毎秒50パルス5秒間持続）によつて引き  
出された。放電の持続はもう1つの電極対から記  
録された。試薬投与前後に对照の2群をとり試  
験薬物を投与する毎に後放電の持続を測定した。  
4匹の雄マウスに、N-（2,6-ジメチルフェニル）-  
2-アミノ-3-メチルベンズアミドまたはジ

時間 昭和—127833 (12)

表 11

| 群               | A     | B     | C     | D     | E     | F     |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 投与<br>時間<br>(分) | 1P    | 1P    | 1P    | 1P    | 1P    | 1P    |
| 投与<br>時間<br>(分) | 30    | 30    | 30    | 30    | 30    | 240   |
| 投与<br>時間<br>(分) | 8.0   | 2.5   | 7.0   | 4.5   | 2.5   | 4.5   |
| 投与<br>時間<br>(分) | 54-12 | 16-40 | 43-19 | 30-40 | 15-42 | 31-40 |
| 投与<br>時間<br>(分) | 54-12 | 16-40 | 43-19 | 30-40 | 15-42 | 31-40 |

上記表はN-（2,6-ジメチルフェニル）-2-  
アミノ-3-メチルベンズアミドが何のオーデ  
ーでジフェニルヒダントインより低ければ活性  
より効力大であることを示している。

#### 例 11 後の後放電についての結果

N-（2,6-ジメチルフェニル）-2-アミ  
ノ-3-メチルベンズアミドによつて与えられる  
電気的に誘導された後放電の持続をR.N.Gilow

-44-

フェニルヒダントインの全投与量を25, 50, 10  
および200mg/毎と増加させて群内投与した。  
後放電の持続時間（秒）を上記2つの薬物の各  
投与量と対比させて下記表12に示した。

表 12

| 投与量<br>(mg/毎)                                                  | 25 | 50 | 100 | 200 | 投与量<br>(mg/毎) | 25 | 50  | 100     | 200     |
|----------------------------------------------------------------|----|----|-----|-----|---------------|----|-----|---------|---------|
| フェニル<br>ヒダントイン                                                 | 71 | 77 | 50  | 32  | 9             | 4  | 1   | 1       | 1       |
| N-（2,6-<br>ジメチル<br>フェニル）-<br>2-アミ<br>ノ-3-<br>メチル<br>ベンズ<br>アミド | 69 | 84 | 31  | 27  | 4             | 2  | 142 | 135-364 | 135-364 |

表12は、電気的に誘導された後放電の持続にか  
けるN-（2,6-ジメチルフェニル）-2-アミ  
ノ-3-メチルベンズアミドの効果を示している。  
この表によれば後放電の持続の短縮において、N-  
（2,6-ジメチルフェニル）-2-アミノ-3-

-45-

-46-

メチルベンズアミドがトリグラムのオーダーでシ  
ブエニルヒダントインよりも4.2倍強力である  
ことを示している。

例 12. ベー (2,6-ジメチルフェニル)-2-  
アミノ-3-メチルベンズアミドの代りに例2  
および3で製造された式(1)の他の化合物を各々使  
用した以外に例2-11の各方法を転用した場合  
も同じい活性が観察された。

特許出願人 ザ・アップジョン・カンパニー

代理人 弁護士 湯 澤 泰 三

代理人 弁護士 郡 生 光 廣

代理人 弁護士 堀 田 忠 彦

特開 第49-127939 (12)

#### 6. 添付書類の目録

- |               |     |
|---------------|-----|
| (1) 要件状及訳文    | 各1通 |
| (2) 優先権証明書及訳文 | 各1通 |
| (3) 明 細 書     | 1通  |

#### 7. 前記以外の発明者または代理人

##### (1) 発 明 者

住 所 アメリカ合衆国インディアンポリス、  
タフターズビル、2833路  
氏 名 チャールズ・スーパージ・グレン・グレン

##### (2) 代 理 人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大塚町ビル206号室

氏 名 (6355) 齊 藤 七 郎 永 光 彰

住 所 同 所

氏 名 (7523) 齊 藤 七 郎 堀 田 忠 彦